

壳聚糖纳米复合材料

张 慧, 俞天智^{*}, 范多旺

(兰州交通大学 光电技术与智能控制教育部重点实验室, 兰州 730070)

摘要:壳聚糖纳米材料成为近年研究的热点, 随着研究的不断深入, 众多的壳聚糖纳米复合材料也应运而生。由于这类材料的制备与复合作用有关, 因此在研究与开发阶段进行形成壳聚糖纳米复合材料的物理(或化学)作用的研究具有重要的意义。本文归纳总结了近年来国内外壳聚糖纳米复合材料研究现状和发展趋势, 讨论了静电作用、共价交联作用、吸附作用和氢键作用多种复合方式以及复合材料在各个领域中的应用。目前这类材料由于其优越的生物相容性主要用于药物载体。

关键词:壳聚糖; 纳米复合材料; 作用

引言

纳米科技是目前最为活跃的前沿学科领域之一, 纳米聚合物材料作为其中的一个方面也取得了诸多成果^[1]。这类聚合物材料的分子链结构、凝聚态结构、相态结构及稳定性在受限空间尺寸限制下会发生突变, 所具有的表面效应、量子尺寸效应使得纳米聚合物粒子在生物医用材料、信息材料、高性能涂层材料等多种领域都有广泛的用途^[2]。

在众多材料中, 壳聚糖纳米复合材料是研究热点之一。壳聚糖(chitosan)是一类由 2-氨基-2-脱氧-D-葡萄糖单体以 $\beta(1\rightarrow4)$ 苷键连接而成的均聚物(见图 1), 天然无毒, 且具有多种生物性能。

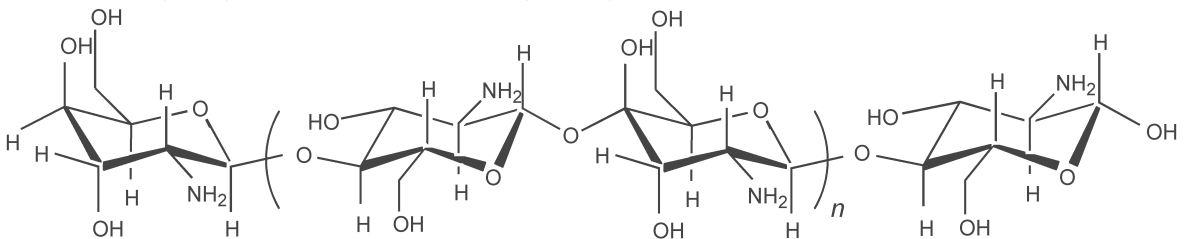


图 1 壳聚糖结构式

Figure 1 Structure of chitosan

由于氨基及羟基的存在, 使得壳聚糖可以采用静电作用、共价交联等作用与其它的物质形成多种类型的复合材料。本文就近些年来国内外常见的形成壳聚糖纳米复合材料的物理(化学)作用以及材料应用研究进展作简要的综述。

1 静电作用

由于在酸性水溶液中壳聚糖分子中氨基的质子化作用使得整个分子带有正电荷, 因此在液态介质中可与带负电的聚合物或聚阴离子相互作用, 易形成多种复合纳米粒子^[3]。而事实上多数的壳聚糖纳米复合材料就是依据这个原理形成的, 并且由于其特殊的性能已应用在医药等领域。

基金项目:兰州交通大学“青蓝工程”(QL-05-23A)资助;

作者简介:张慧(1978—), 女, 助教, 从事高分子化学与物理研究;

^{*} 通讯联系人; E-mail: yutzh@mail.lzjtu.cn

1.1 壳聚糖-三聚磷酸盐

三聚磷酸钠(TPP)是一种聚阴离子,可以与溶液中的壳聚糖发生离子凝胶反应得到纳米级的壳聚糖-三聚磷酸盐纳米颗粒(CS-TPP),合成路线如图 2 所示^[4]:

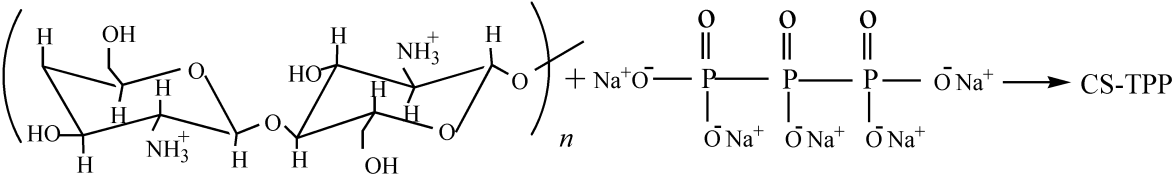


图 2 CS-TPP 的合成路线

Figure 2 Synthetic strategy of CS-TPP

CS-TPP 颗粒在广泛的 pH 范围内都表现出表面的正电性。而且,表面电荷的多少及纳米颗粒大小均可通过控制壳聚糖与 TPP 的质量比等一些参数进行调整。形态分析实验揭示了该纳米颗粒是典型的多面体结构,这就说明在颗粒形成和增长的过程中具有相似的结晶作用^[5]。

这种纳米粒子不仅可承载蛋白质、多肽类药物^[6,7],还可以作为基因的载体。

除此之外,Qi 等^[8]经研究发现 40~100 nm 的 CS-TPP 能有效的吸附铅离子,其最大的吸附量据兰格缪尔等温线方程推得是 398 mg/g,且实验数据与该理论值相吻合。之所以会有这么大的吸附量,主要是由于引入的多聚磷酸根是新的吸附基团,制备过程中采用冷冻干燥法导致壳聚糖纳米颗粒的结晶度降低的结果。

1.2 壳聚糖-DNA

基因治疗过程中的主要障碍是基因转染效率低,现用在基因治疗中的两类主要的基因递送载体有病毒载体和非病毒载体,病毒载体虽然有高的转染率,但是也存在一些明显的缺陷,如引起免疫反应、潜在致癌性等,所以目前人们将目光投向了非病毒载体^[9,10]。

DNA 分子骨架上的磷酸基团显负电性,天然无毒的壳聚糖可通过离子间作用(离子交联、离子配位)^[11]和氢键作用等与 DNA 复合,形成的纳米复合物可以在基因治疗中用做非病毒性载体。

Liu 等^[12]对壳聚糖与 DNA 的作用进行了研究,结果表明壳聚糖对 DNA 的亲合力取决于介质的 pH 值。在酸性条件下,壳聚糖对 DNA 有很强的亲合力,但在碱性条件下,只有微弱的作用。整个复合物的形态在很大程度上取决于配料比。

实验证明这种非病毒性载体能够转染多种细胞株;而且由于受到聚合物的保护,DNA 可免于血清核酸酶、脱氧核糖核酸酶的降解,使其生物利用率得以提高;可以采用冷冻干燥的方式保存,且不会有生物活性的损失^[13]。

1.3 壳聚糖-阴离子多糖

硫酸葡聚糖(DS)是支链型多糖,且葡萄糖基中的硫酸盐基团使其带有高的负电荷。因此,能通过简易的凝聚过程与 CS 形成复合纳米粒子,这种粒子的释放性能和物理化学性质都受到两种离子聚合物比例的影响,它能够作为抗血管生成多肽药物的载体^[3]。

1.4 壳聚糖-酸

壳聚糖与显负电荷的聚(2-丙烯酸酰胺-2-甲基丙磺酸)(PAMPS)通过混合两组分的溶液就可以得到直径是 250nm 的聚合电解质复合物,该复合物有望应用于控制药物释放载体领域^[14]。

2 共价交联作用

2.1 壳聚糖(衍生物)-酸

在壳聚糖溶液中进行丙烯酸的模板聚合制备的壳聚糖-聚丙烯酸复合纳米粒子带有正电荷,大小在 50~400 nm 之间,在水溶液中具有良好的分散性和稳定性,在体外丝蛋白释放的实验中证明可以持续释放其中的丝蛋白,时间长达 10 天^[15]。

磁性壳聚糖-聚丙烯酸微球,是通过壳聚糖与丙烯酸在以聚乙二醇作为分散剂,戊二醛作交联剂的条件下进行交联聚合而成。该磁性微球由于能利用外界磁场进行靶向定位,且表面具有羧基和氨基,粒径小(100~400nm),对蛋白类药物具有良好的吸附效果,如对牛血清白蛋白(BSA)的最大吸附量可达400mg/g,有望在“靶向药物”领域内展示良好的应用前景^[16]。

另外,亚油酸-壳聚糖的纳米颗粒(200~600nm)在药学与生物学领域中也是良好的载体^[17]。

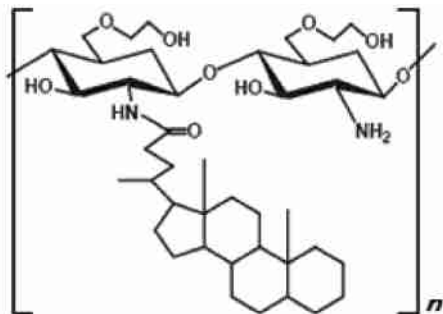


图 3 疏水性乙二醇壳聚糖

Figure 3 A hydrophobically modified glycol chitosan with 5 β -cholanic acid

高分子的壳聚糖只溶于酸性(pH<6.5)水溶液中,极大地限制了其在生理溶液(pH=7.4)中的应用,因此两性聚合物引起了人们的兴趣。乙二醇壳聚糖(GC)便是其中一种,并在广泛的 pH 范围内都有良好的溶解性和生物相容性。而由其组成的自组装体由于能增溶多种疏水性药物、提高生物利用率等优势一直都被人们认为是较好的药物载体^[18]。5 β -胆酸修饰乙二醇壳聚糖的主链,能够得到纳米级的疏水性乙二醇壳聚糖(HGC)自组装体(见图 3)。与利用离子作用封装 DNA 的材料不同,HGC 是通过 DNA 与 5 β -胆酸基间的疏水作用封装在纳米颗粒中的,实验证实这种 HGC 可提高 DNA 的转染效率^[19]。

许多蛋白质、多肽类高分子药物,在生理环境中容易酶化降解,而且经肾脏过滤和网状内皮组织系统的排除,无法充分达到目标部位,从而导致生物药效率降低。但若将一种可抑制肿瘤生长的多肽(RGD)用荧光异硫氰酸盐标记后,担载在 5 β -胆酸-乙二醇壳聚糖自组装体上,则整个体系可以监测或破坏肿瘤组织周围的血管原性脉管^[20]。

2.2 壳聚糖-醇

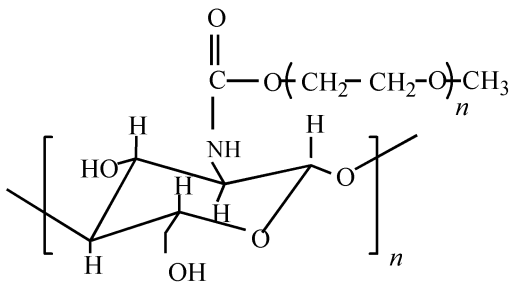


图 4 CS-MPEG 结构式

Figure 4 Structure of CS-MPEG

用 1,1'-羰基二咪唑活化的单甲氧基聚乙二醇(MPEG)与壳聚糖上的氨基反应形成接枝共聚物,该共聚物避免了普通纳米粒被肝脏巨噬细胞的吞噬,延长了血浆半衰期,从而获得适用于肿瘤组织等肝脏以外器官的药物载体,其结构如图 4 所示^[21]。

2.3 壳聚糖-糖

据报道^[22],用不同的酶水解壳聚糖和羧甲基纤维素,两者的水解产物可制成两种平均直径约为 200 nm 的纳米粒子。正、负电荷药物均可陷入两种纳米粒子当中,但表现出的性能却大相径庭,这也预示两者将应用于不同的领域:释放药物,或者处理污染的饮品。

壳聚糖和低聚壳聚糖可与羧甲基纤维素复合形成稳定的阳离子纳米颗粒,然后将质粒 DNA (pDNA)

包埋在其中,可用于遗传免疫作用的方面^[23]。

3 吸附作用

Ag、Au、Pt、Pd 离子相应的金属盐在壳聚糖存在的状况下被 NaBH₄ 还原成零价金属纳米离子,壳聚糖分子吸附在金属纳米离子的表面,形成相应的金属-壳聚糖纳米复合物。通过对比发现几种复合物的形态有较大的差异:Ag-CS 具有假染色体的形状,其余的复合物虽都是树枝状的,但也有所区别^[24]。Au-CS 纳米复合物具有清除羟氧自由基的功能,当壳聚糖的浓度在 0.01~0.1 wt%,Au-CS 的清除速率常数较高,最大值是抗坏血酸的 80 倍^[25]。

4 氢键作用

传统的非生物降解的聚合物对生态系统有极大的破坏性,因此诸如壳聚糖类的天然聚合物则倍受关注。但是若用其代替聚乙烯(聚丙烯)等材料,还需改善其热稳定性、机械性能、弹性等。

蒙脱土(MMT)是一种层状硅酸盐,其片层结构厚度及层间距处于纳米尺度,利用插层复合法制备壳聚糖/蒙脱土纳米复合材料,性能有所提高和改善,并随着土浓度的增加而逐步提高^[26]。该复合物是壳聚糖上的羟基、氨基与蒙脱土羟基化的硅酸盐层发生氢键作用形成的(见图 5)。另外,用 Na⁺-蒙脱土与壳聚糖的醋酸溶液制备的纳米复合材料可以用作电化学传感器^[27]。

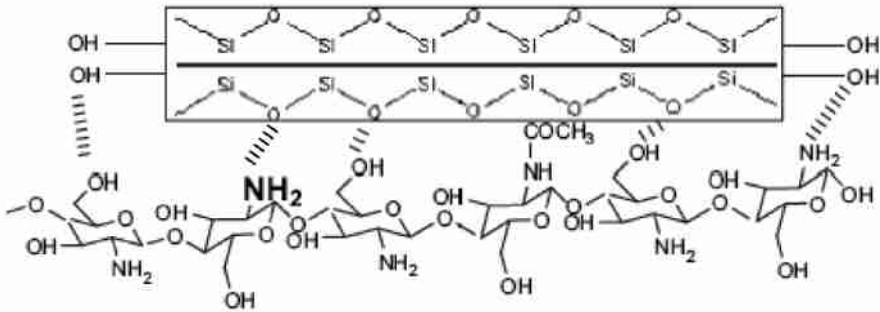


图 5 壳聚糖与 MMT 间的氢键作用
Figure 5 Fomation of hydrogen bonds between chitosan and MMT

6 结语

壳聚糖纳米复合材料是一类具有广阔应用前景的载体,在药物控释体系方面有独特的优势,特别适用于作蛋白质、多肽、核酸等生物活性大分子药物和一些小分子药物的载体,在很大程度上推动了药物的发展。但是我们也由此看出,这类材料在其它领域内的应用较少。在利用其它物质对壳聚糖复合的同时,也在改变着壳聚糖的性能(如 CS-MMT),因此在开发壳聚糖纳米复合材料的同时,其应用范围也应该不断扩展。

在目前,壳聚糖纳米复合材料是一门新兴学科,还处于基础研究阶段,此外,该科技又是高风险投资领域,这些因素都限制了该项技术的产业化。相信随着研究的深入、纳米技术的进一步开发、新材料的不断涌现,壳聚糖纳米复合材料不仅在更广泛的领域内得到应用,而且在应用产业化方面的规模也会扩大。

参考文献:

[1] 白春礼.中国科技产业,2001,9:8~11.
[2] 夏和生,王琪.化学研究与应用,2002,14(1):27~30.
[3] Chen Y, Mohanraj V J, Parkin J E. Lett Peptide Sci, 2003, 10: 621~629.
[4] 李凤生,罗付生.精细化工,2003,20(4):197~200.
[5] Gan Q, Wang T, Cochrane C, et al. Colloids Surf B, 2005, 44 (2-3): 65~73.

(c)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

- [6] Grenha A, Seijo B, Remuñán-López C. *Eur J Pharm Sci*, 2005, 25 (4-5): 427~437.
- [7] Aktas Y, Andrieux K, Alonso M J, et al. *Int J Pharm*, 2005, 298: 378~383.
- [8] Qi L F, Xu Z R. *Colloids Surf A*, 2004, 251 (1-3): 183~190.
- [9] Mansouri S, Lavigne P, Corsi K, et al. *Eur J Pharm Biopharm*, 2004, 57(1): 1~8.
- [10] 李雁, 袁宏银, 杨国梁. *医学新知杂志*, 2005, 15 (1): 45~48.
- [11] Janes K A, Calvo P, Alonso M J. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47(1): 83~97.
- [12] Liu W G, Sun S J, Cao Z Q, et al. *Biomaterials*, 2005, 26(15): 2705~2711.
- [13] Leong K W, Mao H Q, Truong-Le V L, et al. *J Control Release*, 1998, 53(1-3): 183~193.
- [14] Stoilova O, Koseva N, Manolova N, et al. *Polym Bull*, 1999, 43: 67~73.
- [15] Hu Y, Jiang X Q, Ding Y, et al. *Biomaterials*, 2002, 23 (15): 3193~3201.
- [16] 罗志敏, 马秀玲, 陈盛, 等. *化学通报*, 2005, 7: 551~554.
- [17] Liu C G, Chen X G, Park H J. *Carbohydr Polym*, 2005, 62: 293~298.
- [18] Park J H, Kwon S, Lee M, et al. *Biomaterials*, 2006, 27(1): 119~126.
- [19] Yoo H S, Lee J E, Chung H, et al. *J Control Release*, 2005, 103: 235~243.
- [20] Park J H, Kwon S, Nam J O, et al. *J Control Release*, 2004, 95 (3): 579~588.
- [21] 孙毅毅, 侯世祥, 陈彤, 等. *四川大学学报(工程科学版)*, 2005, 37(2): 76~104.
- [22] Watanabe J, Iwamoto S, Ichikawa S. *Colloids Surf B*, 2005, 42 (2): 141~146.
- [23] Cui Z R, Mumper R J. *J Control Release*, 2001, 75 (3): 409~419.
- [24] Huang H Z, Yuan Q, Yang X R. *Colloids Surf B*, 2004, 39: 31~37.
- [25] Esumi K, Takei N, Yoshimura T. *Colloids Surf B*, 2003, 32: 117~123.
- [26] Wang S F, Shen L, Tong Y J, et al. *Polym Degrad Stab*, 2005, 90 (1): 123 ~131.
- [27] Darder M, Colilla M, Ruiz-Hitzky E. *Appl Clay Sci*, 2005, 28: 199~208.

Chitosan-based Nanocomposites

ZHANG Hui, YU Tian-zhi^{*}, FAN Duo-wang

(*Key Laboratory of Opto-Electronic Technology and Intelligent Control (Lanzhou jiaotong University),
Ministry of Education, Lanzhou 730070, China*)

Abstract: Chitosan nanoparticles are an active research area in recent years. As the research progressing, lots of Chitosan-based nanocomposites have been prepared. The preparation is relative with the interactions, so it is necessary to study the interactions (physical or chemical) on early stage of chitosan-based nanocomposites development. This article summarizes the research of chitosan-based nanocomposites involving in various interactions including electrostatic interaction, covalently crosslinking, adsorption, hydrogen bonding processes, and their application. Due to the excellent biological compatible, these nanocomposites are applied to drug delivery systems in brief.

Key words: Chitosan; Nanocomposites; Interaction